

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1911-1912 — N° 118.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DU CANCER

PAR LE SÉLÉNIUM

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 4 Juillet 1912

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre GIRARD

Ex-interne suppléant des Hôpitaux de Lyon

Né à Avignon (Vaucluse), le 10 août 1885.



A. MALOINE, ÉDITEUR

Rue de la Charité, 6

LYON

Rue de l'École-de-Médecine, 25.

PARIS

1912

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DU CANCER
PAR LE SÉLÉNIUM



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1911-1912 — N° 118.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DU CANCER

PAR LE SÉLÉNIUM

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 4 Juillet 1912

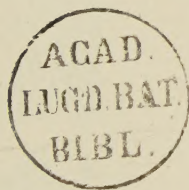
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre GIRARD

Ex-interne suppléant des Hôpitaux de Lyon

Né à Avignon (Vaucluse), le 10 août 1885.



A. MALOINE, ÉDITEUR

Rue de la Charité, 6

LYON

Rue de l'École-de-Médecine, 25

PARIS

1912

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. DOYEN.
COURMONT (J.). ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE,
LÉPINE, PIERRET.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER. ROQUE. BARD. PONCET. JABOULAY. FABRE. ROLLET. NICOLAS. LÉPINE (Jean). WEILL. POLLOSSON (A.). CLUZET. HUGOUNENQ. MOREL. BEAUVISAGE. GUIART. TESTUT. RENAUT. MORAT. COLLET. LESIEUR. PAVIOT. POLLOSSON (M.). COURMONT (P.). LACASSAGNE. COURMONT (J.). PIC. FLORENCE.
Cliniques chirurgicales	
Clinique obstétricale et Accouchements	
Clinique ophtalmologique	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique des maladies mentales	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies des femmes	
Physique médicale	
Chimie médicale et pharmaceutique	
Chimie organique et Toxicologie	
Matière médicale et Botanique	
Parasitologie et histoire naturelle médicale	
Anatomie	
Anatomie générale et Histologie	
Physiologie	
Pathologie interne	
Pathologie et Thérapeutique générales	
Anatomie pathologique	
Médecine opératoire	
Médecine expérimentale et comparée	
Médecine légale	
Hygiène	
Thérapeutique	
Pharmacologie	

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS.
Pathologie externe	VALLAS.
Maladies des voies urinaires	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL, agré
Propédeutique chirurgicale	BERARD, —
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN, —
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND, —
Accouchements	COMMANDEUR, —
Matière médicale	MOREAU, —
Embryologie	REGAUD, —
Anatomie topographique	PATEL, —
Botanique	BRETIN, —
Chirurgie expérimentale	VILLARD, —
Clinique infantile	MOURIQUAND, —

AGRÉGÉS

MM. REGAUD.	MM. MARTIN (Et.).	MM. BRETIN.	MM. MOURIQUAND.
COMMANDEUR.	LAROYENNE.	LERICHE.	ARLOING (F.).
GAYET.	VORON.	THEVENOT.	GUILLEMARD.
NEVEU-LEMAIRE.	NOGIER.	TAVERNIER.	PIERY, Ch...
PATEL.	LATARJET.	CADE.	SAVY, Ch...

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. TEISSIER, Président ; PIC, Assesseur ;
MM. CADE et SAVY, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES FRÈRES

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur TEISSIER

A Monsieur le Professeur PIC

Dont nous avons pu, pendant un semestre, apprécier l'enseignement.

A Monsieur le Professeur agrégé CADE

Qui a dirigé nos recherches, qui fut pour nous plus qu'un maître, et nous prodigua les conseils de sa bienveillante sollicitude. Nous l'en remercions sincèrement.

A Monsieur le Docteur SAVY

Qui a bien voulu accepter de faire partie de notre jury.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat 1908-1911

Monsieur le Docteur DURAND, chirurgien des hôpitaux.

Monsieur le Docteur VILLARD, chirurgien des hôpitaux.

Monsieur le Professeur COLLET, médecin des hôpitaux,
professeur de pathologie interne.

Monsieur le Professeur PIC, médecin des hôpitaux, professeur
de thérapeutique.

Monsieur le Docteur GALLAVARDIN, médecin des hôpitaux.

Monsieur le Docteur COMMANDEUR, accoucheur des hôpitaux.

Internat provisoire 1911-1912

Monsieur le Docteur COMMANDEUR, accoucheur des hôpitaux.

Monsieur le Professeur agrégé CADE, médecin des hôpitaux.

Monsieur le Professeur JABOULAY, professeur de clinique
chirurgicale.

HISTORIQUE

Si dans tous les cas de cancer, bien limité, pris au début de l'évolution, l'ablation chirurgicale reste le procédé de choix, il n'en est pas moins vrai que le bistouri est insuffisant, soit contre les récidives à distance, soit contre les tumeurs trop étendues.

Quelque soit l'idée pathogénique que l'on se fasse du cancer, il devait venir naturellement à l'idée des expérimentateurs et des cliniciens d'agir localement ou par l'intermédiaire de la circulation générale sur le tissu néoplasique. Cette action des médicaments a bien déçu les expérimentateurs ; on a pu cependant noter quelquefois en clinique une amélioration des symptômes les plus pénibles.

Et avant de rapporter les expériences de Wassermann qui ont ouvert une nouvelle voie dans la chimio-thérapie des tumeurs, il convient de rappeler les diverses tentatives qui ont été faites dans le même sens.

Borrel, Bridre et Cernovodeanu inoculèrent, dans la tumeur même de la souris, du bisulfure d'arsenic colloïdal et constatèrent l'expulsion totale de la tumeur cancéreuse, ainsi que la guérison complète de quelques tumeurs récentes. Ces injections se montrèrent

extraordinairement toxiques pour les souris cancéreuses.

Sur des chiens porteurs de tumeurs, Sticker a fait des injections d'atoxyl tous les deux jours, en commençant par une dose de 0,01 pour s'arrêter à 0,11. Il a constaté que ce traitement provoquait un arrêt de croissance ou même une diminution du volume des tumeurs, mais, dès que le traitement était interrompu, les tumeurs se mettaient à grossir de nouveau.

Ayant aussi employé avec un certain succès du sang défibriné, Sticker eut l'idée de combiner ces deux traitements : l'atoxyl avec le sang. Le traitement consista à injecter d'abord de 0,10 à 0,15 centimètres cubes de sang, puis trois fois de suite, à deux jours d'intervalle, 0,01 centigramme d'atoxyl. Sous l'influence de ce double traitement qui fut prolongé durant plusieurs mois, Sticker a vu de nombreuses tumeurs expérimentales disparaître complètement. Il en fut de même pour deux sarcomes spontanés. Chez l'homme, il put obtenir aussi une amélioration transitoire à la suite d'injection de sang de porc.

Hofbauer essaya diverses substances sur des cancers inopérables et déclara avoir vu certaines tumeurs rétrocéder, les ganglions s'affaïsser, en injectant en partie dans la tumeur, en partie dans la peau qui l'entourait : de l'atoxyl (0,30 centigrammes), de la quinine (de 0,5 à 1 gramme), de la cholestérine (0,30 à 0,50 centigrammes), ou du sérum de bœuf (0,20 à 0,30 centimètres cubes).

Par l'injection de trypsine au centre même des tumeurs des souris, Beard a pu provoquer leur nécrose et de ce fait leur résorption.

L'adrénaline a été injectée de la même façon par Bastford. Il constata des hémorragies et une réaction inflammatoire favorable à la guérison.

Spiess employa des substances anesthésiques. Les premières expériences furent tentées sur les souris d'Ehrlich. Il utilisa divers produits, tels que la nirvanine, la novocaïne, le chorhydrate de paramidobenzoyl-piperidylethanol. Les injections furent poussées jusqu'au centre même de la tumeur et voici avec quel résultat : 78 souris furent traitées; 22 ne présentèrent pas de changement, 30 furent améliorées et 22 guérirent complètement. Spiess fit ensuite, sans résultat, des expériences chez l'homme.

M. Lacapère, Czerny, Bodin utilisèrent l'arsenic et obtinrent chez des carcinomateux des résultats favorables. L'arseno-benzol donna dans quelques observations une amélioration momentanée des tumeurs. Récemment, Nœthe traitait une tumeur maligne du cerveau par des injections intra-veineuses de ce médicament et voyait après une aggravation transitoire se produire une amélioration très notable de tous les signes.

Ledous-Lebard fit à diverses reprises des injections de sulfate de radium et constata un effet anesthésique constant dans ses cancers inopérables. Récemment, J. Gaud du Gers, se basant sur l'action bienfaisante des eaux de Saint-Christau sur le cancer, attirait l'attention sur quelques résultats qu'auraient donnés entre ses mains les sels de cuivre.

Riquoir, rappelant les propriétés des colloïdes, utilisa des injections comprenant du sublimé, trypsine, ar-

rhénal fixé sur du bleu de méthylène. Il aurait noté une action sur les adénopathies secondaires, une diminution des tumeurs.

Les recherches expérimentales et cliniques de Riquoir se rapprochaient de celles de Wassermann et comme elles, elles cherchaient à conduire le médicament au contact de la tumeur sans léser les tissus sains.

*
* *

Bien que par avance, l'espoir d'une réussite dans ces essais paraît médiocre, Wassermann avait depuis longtemps entrepris des expériences dans cette direction. Il est clair que de tels travaux ne pouvaient être faits qu'expérimentalement sur des animaux. Grâce aux travaux de Jensen et particulièrement aux connaissances sur l'inoculation des tumeurs des animaux dues à Ehrlich et ses collaborateurs ainsi qu'à C. Lewin, les auteurs trouvèrent dans les tumeurs des souris, variétés désignées par Ehrlich comme du carcinome et du sarcome, un matériel d'expériences tout indiqué.

« Nous ne voulons nullement ici, dit Wassermann, entrer dans la question de savoir à quel point ces tumeurs ressemblent ou sont analogues aux tumeurs de l'homme; cela ne jouerait aucun rôle pour nous, qui voulions résoudre pour le moment des questions purement scientifiques, car nous recherchions le fait suivant: s'il est possible d'influencer thérapeutiquement des cellules tumorales à naissance rapide, tout en conservant la vie des animaux malades, par conséquent en laissant intactes les autres cellules du corps, au moyen

d'une substance chimique introduite par la voie sanguine.

« Beaucoup plus importante était la question de savoir si ces tumeurs ne rétrocedent pas spontanément. A ce point de vue, au moins en ce qui concerne la variété de tumeur employée, nous disposons actuellement d'une expérience personnelle portant sur plusieurs milliers d'animaux, et, jamais nous n'avons vu rétrocéder spontanément et par un traitement inactif ces tumeurs. L'écrasement, la compression leur fait marquer un temps d'arrêt ou bien les fait s'ulcérer, mais jamais les tumeurs ne disparaissent complètement. »

Ainsi donc, étant établi que le cancer des souris ne guérit pas spontanément, restait à réaliser l'expérience elle-même.

1° Tout en conservant la vie à l'animal.

2° En introduisant dans l'organisme une substance capable de se frayer d'elle-même un chemin vers les cellules cancéreuses et de les détruire sans toucher aux autres cellules.

Les premières recherches de Wassermann restèrent sans résultat, et pendant longtemps, après des expériences portant sur des milliers d'animaux.

« Nous acquîmes seulement un point de repère pour notre travail, lorsque, il y a un an les recherches de A.-V. Wassermann établirent que le carcinome extirpé fraîchement par intervention chirurgicale peut rester en vie plus longtemps dans le sang du malade que dans le sérum sanguin d'un individu sain. Pour avoir un indicateur pour la durée de vie des cellules carcinomateuses, nous employions, sur le conseil de A.-V. Wassermann,

le tellurate de soude et le séléniate de soude indiqués par Von Gosio dans ce but. Ces sels ont la propriété, en présence des cellules vivantes, par suite de la réduction de leur métal, de donner un précipité noir ou rouge. Quand nous examinions le lendemain les tubes d'épreuve, nous observions que l'expérience, dans le sens où nous l'avions établie, était négative : la réduction s'était effectuée dans les deux tubes ; par conséquent, le sérum normal n'avait pas tué non plus les cellules cancéreuses ». Mais à un examen plus minutieux A.-V. Wassermann put établir que le sélénium ou le tellure s'était fixé exclusivement à des régions déterminées du fragment de carcinome. Par une investigation plus approfondie, on reconnut que ces régions correspondaient au siège des cellules épithéliales et de plus que les corps métalloïdiques s'étaient précipités à l'intérieur des cellules, c'est-à-dire des éléments les plus vitaux de la tumeur. Cela fut pour A.-V. Wassermann l'occasion de rechercher plus avant s'il existait également chez les animaux cancéreux une avidité de même nature entre les cellules cancéreuses et les sels de sélénium et de tellure. « Dans ce but nous prîmes des souris atteintes de carcinome inoculé et nous injectâmes localement dans la tumeur les sels de sélénium et de tellure (séléniate et tellurate de soude). Il apparut en effet dans une série d'expériences que, avec ces sels, il se produisait un ramollissement et une liquéfaction de la tumeur qui se vidait à l'extérieur, phénomène qui dans quelques cas conduisit à la guérison radicale sans récurrence. Il semblait donc que le sélénium et le tellure, mis en contact de la cellule cancéreuse, la détruisait. »

Par la voie veineuse, il fallut jusqu'à huit injections dans la veine caudale pour obtenir la guérison d'une souris cancéreuse, mais par cette voie les préparations salines parurent très toxiques et très insuffisamment électives.

La cause de l'échec paraît évidente : elle ne pouvait résider que dans ce fait que justement, par l'injection intra-veineuse, le sélénium ne parvenait pas à la tumeur.

Suivant l'expression pittoresque des auteurs, le problème était de « construire des rails au sélénium », de manière à conduire ces sels jusqu'aux cellules cancéreuses en assurant leur action élective d'une façon plus certaine que n'avaient permis de l'obtenir les expériences précédentes.

A.-V. Wassermann pensa qu'il fallait s'adresser à des substances capables de diffuser très rapidement dans l'organisme par la voie sanguine et fixa son choix sur l'éosine, la cyanosine, l'érythrosine.... Après une série d'essais et malgré des échecs répétés, le grand nombre d'expériences permit de mettre en lumière que, la préparation la meilleure se composait d'éosine et de tellure, plus « autre chose » qui reste le secret des expérimentateurs.

Cette substance dissoute dans l'eau, injectée dans la veine caudale d'une souris saine, à la dose de 2 milligr. 5, colore en rouge l'animal, surtout au niveau du museau, des yeux et des pattes ; ces modifications surviennent dès le début de l'injection. Introduite par la même voie chez la souris cancéreuse et à la même dose, au bout de deux injections répétées à un jour d'intervalle, l'animal ne présente aucune modification ; après la troisième injection la tumeur commence à ramollir ; après la quatrième, la fluctuation est nette ; puis les modifications

se poursuivent : flaccidité du sac, diminution du volume, sensation du sac vide après la cinquième et sixième injection. Pourtant cette guérison simple ne survient pas toujours ainsi ; dans les grosses tumeurs, lorsque la liquéfaction et le ramollissement du contenu se produisent vite, les animaux se refroidissent et meurent, « cette éventualité est si fréquente et si régulière, qu'il n'y a aucun doute à ce sujet que la maladie ne soit liée à la résorption du contenu ramolli de la tumeur. Les animaux succombent dans de tels cas à la toxicité de la masse de la tumeur résorbée ».

Les auteurs ont pu établir, en conservant leurs souris guéries pendant des mois, que la guérison se maintenait parfaite ; et ils arrivaient à cette conclusion, que, quand on a réussi à détruire chez les animaux toutes les cellules cancéreuses, aucune récurrence ne se produit plus. Inversement, ils affirmaient que quand il demeure un faible reste de tissu cancéreux une récurrence le plus souvent très rapide se produit.

Le dernier temps de l'expérience, c'est la vérification anatomique permettant de se rendre compte du caractère électif de la substance employée. Pour cela, les auteurs ont pratiqué des autopsies d'animaux à différents temps de l'évolution. Si on pratique l'autopsie de l'animal à la phase de ramollissement de la tumeur, on voit que la coloration de cette tumeur est rouge, alors que les tissus voisins sont très peu colorés. Des masses cancéreuses sont détachées de leur insertion.

Au stade « du sac vide » la tumeur a disparu, il reste à la place un tissu lardacé, plus ou moins coloré encore et qui ne ressemble plus au tissu cancéreux primitif.

Telles sont les grandes lignes des expériences que le professeur A.-V. Wassermann et ses collaborateurs ont réalisés, tant sur les souris auxquelles ils avaient inoculé expérimentalement le cancer, que sur des souris atteintes de cancer spontané.

Si l'on se souvient que le principe était d'influencer les cellules cancéreuses sans tenir compte de la variété de tumeur, il est cependant du plus haut intérêt de noter que, s'écartant de ce principe initial, les auteurs ont fait connaître que quatre variétés de carcinome et une variété de sarcome ont été surtout étudiées et que toutes ces tumeurs ont été influencées par le remède découvert par le professeur A.-V. Wassermann.

On voit donc l'importance de toutes ces recherches, qui méritent à tant de titres d'être signalées et qui ouvrent la voie à la thérapeutique anticancéreuse.

Malheureusement, à l'association éosine-sélénium, les auteurs ajoutaient « quelque chose » destiné à en renforcer l'action et à en diminuer la toxicité : le remède restait secret. Une seule chose était certaine : c'était l'action thérapeutique du sélénium sur la cellule cancéreuse. Aussi, à la suite de la communication de Wassermann, une série de préparations ont été proposées, toutes s'inspirant de la nécessité de fixer électivement le médicament sur la cellule cancéreuse. Les récentes communications de Tiroloix et Netter ont attiré l'attention, sur l'une d'elles : le sélénium colloïdal, dont l'étude théorique a été faite et dont nous avons essayé de rechercher l'influence clinique.

CHAPITRE II

Données expérimentales sur le sélénium colloïdal.

Dérivée des travaux de Wassermann, la thérapeutique du cancer par le sélénium colloïdal se basait aussi sur les propriétés générales que l'on reconnaît aux colloïdes. L'association d'un corps médicamenteux à un colloïde artificiel en augmente la valeur thérapeutique. D'autre part, un colloïde se précipite devant un autre colloïde : or on sait que les microbes ou leurs toxines sont d'origine colloïdale comme toute cellule vivante. Théoriquement, on pouvait se demander si en chargeant un colloïde du médicament on n'obtiendrait pas un véritable obus médicamenteux qui, n'éclatant que devant la lésion, donnerait un résultat meilleur.

Le sélénium colloïdal a été préparé presque simultanément par Lancien et M. et M^{me} Victor Henri. Plusieurs méthodes ont été essayées : 1° réduction d'une solution de ScO^2 par l'acide sulfureux ; 2° réduction de la même solution par d'hydrate d'hydrazine ; 3° électrolyse avec une cathode de sélénium, une anode de platine d'une solution neutre ScO^2 . Les deux premières méthodes ont donné des particules très grosses, fort instables ; la dernière, au contraire, donne une solution

très stable non modifiable par la lumière, la chaleur, les électrolytes, isotonique et d'un grain très fin. Par la dialyse prolongée (de trois à six semaines) en sacs de collodion, on arrive à purifier ces colloïdes et on obtient une solution qui a une conductivité électrique égale à $4,10^6$ et une teneur en Sc de 0,2 à 0,5 grammes par litre. De même que les chimistes ont décrit deux variétés principales de sélénium amorphe, la variété noire α et la variété rouge β , de même, l'électro-sélénium se présente sous deux formes : le mélanosélénium brun et l'érythro-sélénium. Il existe entre ces deux préparations des différences physico-chimiques; les différences biologiques sont nulles.

Nous avons utilisé pour nos recherches l'érythro-sélénium (1), dont l'étude expérimentale et clinique avait été poussée le plus loin. Les recherches de Duhamel, G. Debierre, Victor Henri nous avaient renseignés auparavant sur la toxicité du médicament et les modifications urinaires qu'entraînait son introduction dans l'organisme. D'après G. Duhamel, le sélénium colloïdal électrique présente une toxicité remarquablement inférieure à celle des composés les plus connus du sélénium. Les expériences ont porté sur des cobayes auxquels Duhamel a fait des injections intra-musculaires, et sur des lapins où il a choisi la voie intraveineuse. Il s'est servi du sélénium colloïdal rouge dosé à 0 gr. 20 centigrammes de sélénium brut au litre. Chez le lapin, l'injection intra-veineuse de sélénium colloïdal en solution bien

(1) Préparé par les laboratoires Clin, qui ont bien voulu mettre à notre disposition des ampoules de 0,05 cen³.

dialysée et soigneusement isotonique ne provoque aucune espèce d'accident précoce ou tardif, et ce pour des doses relativement considérables :

« J'ai injecté, dit Duhamel, à de nombreux lapins, et dans différents desseins, de 0,05 à 0,40 cc. de sélénium. Je retiendrai l'histoire de deux de ces animaux. L'un, d'un poids initial de 3.000 grammes (animal mâle assez âgé), a reçu, en cinquante-sept jours, une quantité totale de 285 cc. de sélénium colloïdal, ce qui représente 0 gr. 037 milligrammes de sélénium métalloïdique. Les doses injectées ont été progressivement croissantes de 0,05 à 0,40 cc. La veine marginale choisie pour les injections est demeurée perméable jusqu'à la fin. Au bout de cinquante-sept jours, le poids a été trouvé de 2.910 grammes, la courbe des températures présentait des oscillations sans importance.

« Le deuxième lapin, du poids de 2.090 grammes au début, a reçu, en cinquante et un jours, et par la même voie, 260 cc. du même sélénium colloïdal électrique. Son poids terminal a été de 2.550; il n'a présenté aucun trouble. »

Duhamel rapporte, cependant, l'histoire d'un lapin qui, ayant reçu en une seule fois 20 cc. d'une solution d'acide sélénieux contenant, comme le colloïde, 0,20 grammes de métalloïde au litre, est mort au bout de neuf jours, ayant maigri de 520 grammes. La toxicité du sélénium à l'état sélénieux et par voie veineuse, chez ce lapin, serait donc de 0 gr. 0012 par kilogramme d'animal. Le chiffre signalé chez le chien par Lapique et Chabrier, est de 0,003 par kilogramme d'animal.

Les cobayes ont bien supporté de nombreuses injec-

tions de sélénium dans les muscles sans voir survenir ni accident local, ni accident général.

La faible toxicité du sélénium colloïdal électrique correspond, dans un autre ordre d'idée, à un pouvoir bactéricide nul ou à peu près. Des tubes contenant 10 cc. de gélose reçoivent des quantités croissantes de sélénium colloïdal et sont refroidis et débarrassés de leur eau de condensation. Le staphylocoque en culture diluée estensemencée sur ces tubes et cultive encore parfaitement sur les milieux contenant quarante gouttes de colloïde.

L'action du sélénium colloïdal a été étudiée par M. et M^{me} Victor Henri, sur les infusoires ; ce colloïde n'est pas toxique pour les infusoires différents provenant d'infusion du foin. Certains infusoires ciliés, tels que les glaucoma, mis dans une solution de S. colloïdal, absorbent, dans les dix à vingt minutes, une grande quantité de ce colloïde, qui est alors précipité dans les vacuoles digestives et forme des boules sphériques qui apparaissent à l'ultra-microscope avec une couleur rouge feu très lumineuse. Exposés aux rayons ultraviolets, à quinze centimètres d'une lampe à mercure de 110 volts, les glaucoma sont tués en cent vingt secondes. Si l'on expose ces infusoires à la même lumière, après les avoir soumis à l'action du S. colloïdal, la durée de la mort est considérablement abrégée, il ne faut plus que quarante secondes au lieu de cent vingt.

Ce colloïde exerce chez l'animal de grosses modifications de l'excrétion urinaire.

B.-G. Duhamel et G. Debierre ont recherché sur le lapin

cès variations. L'analyse pratiquée avant, pendant et après le traitement sélénié, a donné des résultats très nets, surtout avec le sélénium rouge titrant 0,20 centigrammes par litre.

Il résulte de ces recherches qu'une partie du sélénium injectée à l'animal est éliminé par les urines. L'injection quotidienne de cinq centimètres cubes de la solution modifie les excréta. On n'observe pas de modification bien notable du côté du volume des urines, qui diminuent plutôt, et dont la coloration n'est pas non plus spécialement modifiée ; mais, la densité, qui augmente au début du traitement, décroît ensuite. L'excrétion de l'urée est nettement et régulièrement accrue ; elle peut passer de 1 gr. 38 par jour, chiffre normal, à 3 gr. 64, chiffre maximum, observé pendant la quatrième semaine des injections. Le chiffre des phosphates et des chlorures augmente de même et se maintient irrégulièrement. Cette augmentation, somme toute globale, des matériaux de l'excrétion dure des semaines. Pour l'urée et les phosphates en particulier, elle peut se prolonger après la cessation des injections.

Walker complétait cette étude du sélénium colloïdal, au point de vue théorique, par une analyse complète du composé et, se plaçant surtout dans le domaine chimique, mettait en garde sur la toxicité du produit employé à trop forte dose.

Telles étaient les données expérimentales et théoriques sur lesquelles se basaient nos recherches cliniques.

L'action élective chimio-thérapique du sélénium sur la cellule cancéreuse semblait expérimentalement prouvée, action augmentée par le transport du médicament

sous la forme colloïdale. Les premiers succès obtenus par Thiroloix, les observations présentées par Netter à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, nous engagèrent à expérimenter la méthode nouvelle, dérivée des travaux de Wassermann. Nous avons tenté nos premiers essais sur les cancéreux inopérables hospitalisés à l'Hospice du Perron, dans le service de M. le professeur agrégé Cade, et sur différents malades des services de l'Hôtel-Dieu.

Les résultats ont été très variables, ainsi qu'on pourra le voir dans nos observations. Nous nous sommes toujours adressés à des cancéreux très avancés, à lésions très graves, sur lesquels divers traitements avaient été tentés auparavant et pour lesquels la chirurgie ne pouvait plus rien.

Nous avons noté pendant trois mois les modifications apportées soit dans la symptomatologie, soit dans l'évolution même des lésions et ce sont ces observations que nous rapportons aujourd'hui.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Présentée par MM. THIROLOIX et A. LANCIEU à la Société médicale des Hôpitaux de Paris. (Séance du 16 février 1912.)

J'ai l'honneur de vous communiquer, au nom de M. A. Lancien et au mien, une observation où il a été possible de constater, sous l'influence d'injections intraveineuses de sélénium A colloïdal, des modifications intéressantes dans les adénopathies secondaires à un épithélioma tégumentaire.

Le 13 décembre 1911, entrant salle Jaccoud, lit n° 22, le nommé V. . . ., âgé de 39 ans, ébéniste. Il vient d'un service de chirurgie où on a constaté l'existence d'un épithélioma volumineux ulcéré de la base de la langue, avec grosses adénopathies rétro-angulo maxillaires bilatérales. C'est un alcoolique invétéré, un fumeur constant. Il n'a pas eu la syphilis. (Wassermann négatif.)

Les troubles fonctionnels qu'il accuse consistent en dysphagie, dysarthrie (la langue est soudée au plancher buccal), sialorrhée, otalgie bilatérale. Depuis cinq mois, c'est-à-dire depuis l'apparition du cancer, appréciée par les troubles fonctionnels, l'amaigrissement a été de 15 kilos: 65 kilos le 6 juillet, 50 kilos le 13 décembre, 47 kilos le 16 février. L'examen local montre l'immobilité de la langue, la déviation à gauche, l'existence à la limite du dos de la langue d'un bourrelet saillant, à la face supérieure de cet organe, plus accusé à gauche. La masse, dure comme du bois, irrégulière, est creusée à son centre d'une exulcération superficielle qui a l'étendue d'une pièce de 0 fr. 50 en

argent et qui se continue en arrière et en dehors dans le sillon glosso-amygdalien gauche. Les masses ganglionnaires ont le volume de gros marrons, sont régulières et ligneuses. La masse néoplasique linguale est le siège de douleurs intolérables que ravive le passage des aliments ou l'examen digital.

En présence d'une telle situation, nous primes la résolution d'essayer une thérapeutique dérivée des travaux de Wassermann sur la guérison du cancer des souris par les injections intraveineuses de séléniate de soude avec éosine. M. Lancien voulut bien, à notre demande, se charger de préparer une solution colloïdale de sélénium.

Le 11 décembre, on pratique sur V... la première injection intraveineuse de sélénium A colloïdal de 4 cc. Cette injection est suivie d'un grand frisson qui dure sept heures et est accompagné d'une élévation de température à 39 degrés. A partir de cette date jusqu'au 16 février 1912, tous les huit jours, on pratique la même injection intraveineuse de 5 à 8 cc. de sélénium A colloïdal, chaque fois l'injection est suivie du même grand frisson très pénible avec température à 39, 40° et cette température persiste de un à trois jours ; mais après cette hyperthermie, tout rentre dans l'ordre. Dans l'intervalle des injections, la température est normale, aucune fonction n'est troublée.

Après les premières injections, il nous a paru que les adénopathies se rétractaient, que l'immobilité de la langue et que les douleurs étaient moindres. Nous n'avons jamais attaché d'importance à ces modifications que beaucoup de procédés thérapeutiques ont produites. Mais le 25 janvier survient un fait nouveau. L'adénopathie rétro-angulo-maxillaire droite augmente subitement de volume et devient en quelques jours fluctuante, quoique indolore. Nous pratiquons les 2, 15 et 16 février des ponctions dans la masse et nous obtenons près de 20 cc. en tout d'un liquide visqueux rosé, inodore, grumeleux, aseptique (cultures aéro. et anaérobies négatives). Centrifugé, le liquide extrait se sépare en deux parties, une séreuse, plus considérable, superficielle, et une profonde formée de grumeaux grisâtres.

A l'examen histologique, la bouillie se montre formée de

masses amorphes, incolores, de cellules pavimenteuses, de cellules d'aspect endothélial à protoplasma vacuolé et à gros noyau dont la coloration est diffuse. Beaucoup de ces noyaux ont des vacuoles. Autour de ces amas épithéliaux gravitent des mononucléés et de rares polynucléés.

Après la ponction du 16 février, le ganglion avait presque complètement disparu et n'était plus représenté sous la peau que par une petite masse grosse à peine comme un petit noyau de cerise. Il n'y a jamais eu de température générale ou de réaction locale : on a eu sous les yeux une véritable fonte ganglionnaire à froid.

Cette observation démontre : 1° que le sélénium A peut être obtenu facilement à l'état colloïdal ; 2° que ce colloïde n'est pas toxique ; 3° qu'il peut être injecté par les veines ; 4° qu'il n'a d'action que sur les masses épithéliomateuses très vasculaires ; 5° que cette action est cytolytique, fondante, suivie ou non de résorption.

Examen physicochimique du liquide sérotique. — Le liquide est formé d'une bouillie de cellules. A l'ultramicroscope on distingue très bien deux sortes de mouvements, surtout si l'on observe successivement à l'ultra de verre et finalement à l'ultra de quartz. Dans le liquide se trouvent des particules nombreuses de sélénium colloïdal (1^{er} mouvement) que l'on peut facilement distinguer des grains browniens ordinaires du liquide biologique par leur couleur et leur petitesse.

On retrouve ces grains dans les cellules qui semblent être bourrées de colloïde.

On peut identifier par les réactions de Streng (*Neues Jahrb. f. Min.*, 1886), puis par le magnésium et l'iodure de potassium, les particules de sélénium.

D'autre part, en centrifugeant on sépare la bouillie de cellules du liquide excipient, et au spectrographe on remarque que dans les cellules, les raies Se α , groupe Se β , groupe Se γ dans le vert, sont bien plus intenses pour les cellules que pour le liquide. On peut dire qu'il y a probablement pourcentage plus grand pour les cellules que pour l'excipient.

Par conséquent, nous pouvons conclure :

1° Que le sélénium colloïdal électrique injecté se retrouve dans le liquide sérotique ;

2° Qu'il semble se fixer dans les cellules.

OBSERVATION II

(Présentée par M. NETTER à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, séance du 1^{er} mars 1912, au nom du D^r GASQUEL.)

Il y a trois mois, M. P..., rentier, 61 ans, habitant la banlieue Ouest, m'est adressé pour un cancer du rectum. On l'a opéré pour des hémorroïdes il y a deux ans. Depuis, les défécations sont devenues très pénibles, bien que l'examen ne révèle point de rétrécissement cicatriciel. A peine introduit, le doigt rencontre des masses indurées et dans le bassin une vaste induration occupant toute la région latérale gauche, presque jusqu'à l'ombilic. Le malade, très amaigri, doit se garnir constamment, car il existe un écoulement constant par l'anus d'un liquide fécaloïde. Toute l'aîne gauche est occupé par une masse indurée de couleur lie de vin où l'on ne peut différencier les divers ganglions, mais où trois orifices, deux dans l'aîne, l'autre à la partie supérieure de la cuisse laissent suinter un liquidé d'aspect louche.

Un traitement général et quelques injections d'eau de mer isotonique avaient bien amélioré légèrement la situation, les selles étaient devenues un peu moins douloureuses, mais les écoulements de la masse ganglionnaire étaient toujours aussi abondants, quand le 29 janvier nous pratiquons une première injection de sélénium colloïdal A.

La première injection de 3 centimètres est pratiquée dans les muscles de la région fessière droite. Après cette injection, il reste un peu de douleur locale, mais, contrairement à ce qu'ont observé MM. Thiroloix et Lancien, l'injection ne provoque pas de mouvement fébrile, ni de frissons.

Le 5 février, une seconde injection de 3 centimètres cubes est moins douloureuse. Celles des 12 et 19 février sont parfai-

tement supportées et dès ce jour (10 février) c'est-à-dire *trois semaines* après la première injection, les orifices de la masse ganglionnaire sont tous obstrués. La masse qui occupait toute la région inguinale gauche a beaucoup diminué de volume. Dans le bassin on sent encore une large induration, mais sensiblement moins haute que lors de l'examen du 29 janvier. Au point de vue fonctionnel, selles plus régulières pertes presque disparus.

En résumé, l'écoulement des masses ganglionnaires semblent nettement tari.

OBSERVATION III

(Observation personnelle recueillie à l'hospice du Perron dans le service de M. le professeur agrégé CADE.)

Néoplasme utérin. — Injections de sélénium colloïdal.

Gr... Marie, 58 ans, ménagère, vient de la Charité, service du professeur Pollosson, où on lui a refusé une intervention.

Rien dans ses antécédents héréditaires. Pas d'antécédents néoplasiques dans sa famille.

Trois frères ou sœurs dont une morte d'affection pulmonaire aiguë. Personnellement : pas d'affection dans son enfance. Réglée à l'âge de 15 ans, assez régulièrement. Mariée à 21 ans ; une fausse couche de trois mois, deux enfants morts tous deux dans leur première enfance ; mari vivant, bien portant. Fluxion de poitrine à 40 ans ; pas de ponction. Congestion pulmonaire il y a trois ans. Ménopause à l'âge de 51 ans, à la suite de laquelle la malade conserva des pertes blanches.

L'affection pour laquelle la malade entre a débuté, il y a environ deux ans, par des douleurs abdominales de violence modérée, puis quelques mois après par des pertes abondantes rosées, d'odeur fétide. Au mois d'août dernier, la malade souffrant davantage consulte un médecin qui l'a fait entrer à la Charité où on lui fait un traitement purement symptomatique

(tampons, lavages). Elle est envoyée ensuite au Perron avec le diagnostic de néoplasme utérin inopérable.

A l'entrée : femme présentant un état général très mauvais, amaigrissement marqué. Cachexie. Œdème léger des membres inférieurs. Les douleurs sont assez violentes dans le petit bassin avec irradiations lombaires. Pertes abondantes, température oscille entre 37°5 et 37°8.

Pas de troubles digestifs. Rien du côté du système urinaire. Au toucher vaginal : large ulcération du col utérin saignante ; avec infiltration circulaire des parois vaginales, induration des culs-de-sac latéraux. Le palper abdominal combiné au toucher montre un utérus de volume moyen en partie immobilisé, sans adénopathie iliaque ou lombaire perceptible.

Rien au foie. Pas d'ascite.

Quelques troubles urinaires consistant surtout en pollakiurie, mais pas d'hématurie.

Pertes rosées abondantes, douleurs modérées.

Analyse d'urine (M. Wolf) :

Volume	1550
Urée.....	14,64
Chlorures.....	11,47
Acide phosphorique.....	2,51
Acide urique... ..	0,251

15 avril. — Injection d'électro-sélénium β dans les muscles de la région fessière.

21 avril. — Trois injections intra-musculaires ont été pratiquées chacune de 5 centimètres cubes. L'injection elle-même ne s'est accompagnée d'aucune douleur locale, la résolution a été complète. Comme phénomène réactionnel, il faut noter après la première injection un léger frisson trois heures après ; et chaque fois une élévation de température le soir même, élévation variant entre 1° à 1° 1/2. D'ailleurs, pas d'autre phénomène. Pas de céphalée.

Au point de vue utérin, la malade, qui avait des pertes abondantes et des douleurs parfois violentes du côté de son petit

bassin, a vu ses symptômes s'amender légèrement, les pertes, en particulier, ont presque disparu sans autre médication.

22 avril. — On pratique aujourd'hui une injection intra-veineuse suivant la technique classique. L'injection très facilement faite est suivie une heure après d'un frisson modéré qui dure une demi-heure et s'accompagne d'une élévation de température de un degré (37°5 au moment de l'injection 38°5 pendant le frisson). Le tout s'apaise rapidement. Aucune céphalée. La malade mange le soir de bon appétit et la température à 7 heures est retombée à 37°5.

26 avril. — A la suite de deux injections successives de 5 centimètres cubes de sélénium, la malade présente de légers frissonnements et quelques sueurs.

28 avril. — Ces quelques phénomènes ont complètement disparu le troisième jour, après la deuxième injection intra-veineuse.

On constate aujourd'hui l'absence complète de pertes et de douleurs. La malade réinterrogée soigneusement à ce sujet, confirme qu'elle n'a jamais eu depuis le début de son affection aucune période sans perte, que celles-ci ont toujours été abondantes et que les douleurs avaient toujours été continues.

Le poids qui était de 38 kilos au début est aujourd'hui monté à 40 kilos.

10 mai. — La malade continue à supporter admirablement le traitement. Chaque injection est suivie du frisson et d'une élévation de température de 1°. Le tout ayant plutôt tendance à s'atténuer. Dans l'intervalle, pas de température, pas de frisson, pas de céphalée. Appétit bon.

Il n'existe ni douleurs, ni pertes.

Analyse d'urines :

Volume.....	850
Urée.....	41,93
Chlorures.....	8,46
Acide phosphorique.....	2,124
Acide urique.....	0,282

6 juin. — La malade a reçu au total *dix-neuf injections* de sélénium colloïdal. Elle ne présente aucun signe d'intolérance, au contraire, les réactions ont plutôt tendance à diminuer. Nous remarquons dans cette observation : l'amélioration de l'état général; la disparition des œdèmes; l'appétit revenu; l'état cachectique beaucoup moins prononcé, l'augmentation de poids : 4 kilos en un mois.

Du côté de la tumeur elle-même : la disparition à peu près complète des pertes et la malade a bien été interrogée à ce sujet : la disparition de douleurs à partir de la troisième injection.

OBSERVATION IV

(Observation due à l'obligeance du professeur TEISSIER
et du professeur agrégé CADE.)

Néoplasme de l'estomac. Injections intra-veineuses de sélénium colloïdal électrique.

P... Joseph, 36 ans, cultivateur, entre salle Saint-Augustin, clinique du professeur Teissier, pour des douleurs gastriques.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires ou personnels; il nie la syphilis; c'est un éthylique. Il n'a fait aucune maladie antérieure.

Les douleurs pour lesquelles le malade est entré à l'hôpital ont débuté il y a environ trois mois. Elles ont un caractère intermittent, survenant très irrégulièrement, aux différentes heures de la journée, ou même disparaissant quelques jours, se montrant tantôt sous forme de douleurs sourdes, tantôt sous forme de brûlures; pas d'éruclation, pas de pyrosis.

Jamais le malade n'a présenté de vomissement. Pas d'hématémèse. Il a eu, dès le début, un dégoût très marqué pour la viande et les aliments gras et l'appétit est, en général, presque nul. L'amaigrissement s'est prononcé assez rapidement, en même temps que le malade accusait une perte des forces considérables.

A l'entrée. — Individu encore d'un embonpoint marqué, état général moyen. Teinte légèrement subictérique. Œdème assez net des membres inférieurs. Abdomen souple. Pas d'ascite.

Au creux épigastrique et à gauche on sent une masse arrondie à contours nets, dure, non bosselée, très perceptible, sonore à la percussion.

Pas de clapotage, pas de succussion, pas d'onde péristaltique.

Aux poumons, quelques signes de bronchite diffuse. Au cœur, la pointe n'est pas perçue. Il existe un petit souffle systolique. Tension : 14.

Weber très positif le 17 avril 1912. La radioscopie montre un estomac peu dilaté.

27 avril. — Aujourd'hui l'état général a plutôt décliné. L'appétit est conservé. Poids : 71 kilos. Douleurs épigastriques intermittentes sourdes.

Analyse d'urine (M. Sarvonat) :

Volume.....	2200
Urée.....	10,12
Acide urique.....	0,18
Chlorure de sodium.....	7,31
Acide phosphorique.....	1,35

Première injection de sélénium (intra-veineuse).

L'injection, très facile, est suivie, une heure après, de frissons répétés, sans sueur, sans céphalée, sans autre sensation. Le frisson dure trois quarts d'heure et n'est accompagné d'aucun autre phénomène remarqué par le malade ou l'entourage. La température monte à 39°3 pendant le frisson, pour descendre rapidement. Le soir, le malade n'a aucune sensation anormale.

30 avril. — Deuxième injection. Frissons une heure après. Température : 38°7.

3 mai. — Troisième injection. Température pendant le frisson : 38°2.

6 mai. — Quatrième injection. Frisson presque nul. La température reste à la normale, soit pendant le frisson, soit le soir

de l'injection. Le malade supporte admirablement le traitement et les réactions générales qui, aux premières piqûres, étaient très marquées, sont allées s'atténuant, pour être presque nulles à la sixième piqûre.

L'état général semble meilleur; l'appétit est complètement revenu et cela semble le résultat le plus net depuis le début du traitement.

10 mai. — Il n'y a plus, aux deux nouvelles injections, de réaction thermique, pas de frissons. État général excellent.

12 mai. — Le malade se trouve très bien. Il veut quitter le service. L'appétit est normal. Les poids pris de huit jours en huit jours donnent 71 kilos le 25 avril, 71,300 le 30, 71,200 le 10 mai.

Analyse d'urine du 11 mai :

Volume	900
Acide urique	0,29
Chlorure de sodium	12,20
Acide phosphorique	2,10

Le malade a reçu, pendant son séjour à l'hôpital, six injections de sélénium colloïdal électrique. Elles ont été chaque fois de cinq centimètres cubes et faites intra-veineuses tous les trois jours. Les réactions ont été très marquées au début, mais sont allées en s'atténuant fortement à chaque nouvelle injection, pour disparaître complètement à la cinquième et sixième. Nous n'avons observé aucun accident ou signe d'intolérance. Dans l'ensemble, le malade a présenté une légère amélioration de l'état général, surtout de l'augmentation de l'appétit. Les modifications dans l'élimination urinaire ont été peu marquées.

OBSERVATION V

(Due à l'obligeance de M. le professeur TEISSIER
et de M. le professeur agrégé CADE.)

Dyspepsie ancienne. Syndrome douloureux tardif. Hémorragies occultes fécales. Hypochlorhydrie. Anémie très marquée. Périgastrite : ulcus, transformation néoplasique très probable. Injections de sélénium colloïdal.

V... Antoine, employé de commerce, 35 ans, entre salle Saint-Augustin, le 28 avril 1912, pour des douleurs gastriques et des vomissements.

Dans ses antécédents héréditaires il est important de relever que son père a été soigné, il y a peu de temps, dans le service, pour un néoplasme de l'estomac. Sa mère va bien, un frère mort de phthisie galopante et deux, en bas âge, de méningite. Femme morte tuberculeuse, un enfant qui va bien. Il souffre de l'estomac depuis plus de trois ans et par périodes, alors il a des douleurs assez vives, épigastriques, tardives, survenant trois à quatre heures après le repas, des aigreurs et du pyrosis et des vomissements qui surviennent à ce moment; ceux-ci sont constitués par un liquide très acide qui agace les dents et qui est mêlé de quelques aliments. L'ingestion alimentaire et le vomissement soulagent la douleur. En outre, accès douloureux nocturnes vers une heure du matin; quelquefois le malade vomit à jeun un liquide acide. Pas de grand vomissement, pas d'hématémèse.

Les périodes pendant lesquelles le malade souffre ont une durée très variable et sont séparées par des moments de bien-être relatif. Actuellement, période très douloureuse et vomissements continuels.

L'examen de l'abdomen montre une rénitence dans la région épigastrique. Sous le rebord costal gauche on sent une tuméfaction très douloureuse qui fait penser à de la péri-gastrite.

Le chimisme gastrique, après repas d'épreuve, retire quatre-vingt-dix centimètres cubes de bouillie épaisse, d'odeur acide.

On trouve des traces d'acide chlorhydrique libre. L'acidité totale est de 1,35 pour mille.

Examen des urines. Pas d'albumine.

Volume	1,300
Acide phosphorique	0,60
Chlorure de sodium ..	3,92
Urée	7,42

Examen du sang : globules rouges, 2.200.

Pas de température.

15 mai. — Première injection de sélénium intra-veineuse. L'injection est suivie, une heure après, d'un frisson assez marqué durant trois quarts d'heure environ. Puis le malade s'endort d'un sommeil un peu agité durant lequel ses voisins auraient remarqué un léger délire. Ni céphalée, ni aucun autre phénomène à noter.

18 mai. — Deuxième injection. Même frisson, peut-être moins marqué. Pas de phénomènes anormaux. Les deux premières injections ont été suivies chaque fois d'une élévation de température : 39°2 chaque fois.

23 mai. — Le malade quitte le service, ayant reçu au total quatre injections intra-veineuses.

Analyse d'urine :

Volume	900
Chlorure de sodium	1,99
Phosphates	1,70
Urée	20,25
Acide urique	0,70

Le frisson, chez ce malade, a toujours été marqué ; survenant trois quarts d'heure après l'injection, s'accompagnant d'un sommeil un peu agité.

Le traitement a été bien supporté par le malade, qui réclamait de nouvelles injections.

Les sensations de bien-être ont été nettes et au point de vue symptomatique il paraît traverser une période de calme ; il n'a

pas de vomissements, pas de douleur; il mange d'assez bon appétit.

Il faut noter aussi dans l'observation le fait que chaque injection a été suivie d'un sommeil plus ou moins profond. L'appétit a été nettement augmenté. Localement, on a noté la disparition progressive de la tuméfaction épigastrique et des douleurs à la palpation. (Nous devons d'ailleurs faire des réserves au sujet de cette observation : il semble bien que le diagnostic clinique doit être celui de néoplasme gastrique; mais il ne s'agit pas, comme dans nos autres observations, de tumeur certaine.)

OBSERVATION VI

(Due à l'obligeance de M. le professeur TEISSIER
et de M. le professeur agrégé CADE.)

Emphysème et bronchite. Néoplasme gastrique. Injections intra-veineuses de sélénium.

Mo.... Louis, 69 ans, teinturier, né à Lyon, entre salle Saint-Augustin le 4 avril 1912 pour de la faiblesse générale, de l'anorexie des douleurs gastriques. Rien dans ses antécédents héréditaires. Personnellement il est marié, sa femme va bien, il a eu trois enfants qui vont bien et deux autres morts du croup.

Syphilis à l'âge de 18 ans. Alcoolisme ancien. Pas de maladie depuis fort longtemps.

Depuis 6 semaines, le malade se plaint d'amaigrissement (20 kilos) et se sent faible; anorexie; parfois troubles passagers de la déglutition, constipation opiniâtre; douleurs erratiques; pas de diarrhée, ni d'hémorragies intestinales, il ne vomit pas. L'examen de l'abdomen montre un colon plein de matières. Foie et rate non perçus; toucher rectal négatif. Emphysème généralisé. Quelques intermittences au cœur. Athérome de la radiale. Teint très anémique, état général précaire

Examen du sang : g l. R. : 2.945.000.
 g l. B. : 10.000.
 v. g l. : 05.

Urines : pas d'albumine
 Volume : 11.000
 Chlorure de Na : 3.86
 Urée..... 14.20
 Phosphates.. 1.45
 Ac. urique.... 0.25

29 avril. — Etat très anémique. Cachexie assez prononcée. Douleurs abdominales : 1° Injection de sélénium, frissons 3/4 d'heure après durant 20 minutes ; élévation de température à 38°. Cette première injection est suivie d'un peu de douleur locale et de réaction inflammatoire qui dure 24 heures : quelques gouttes de sélénium ayant coulées dans le tissu sous-cutané.

25 mai. — Le malade a reçu 9 injections intra-veineuses de sélénium. Les réactions ont été modérées chaque fois. Le frisson a disparu après la troisième injection. Le traitement a été très bien supporté.

Au point de vue symptomatique, il faut noter une légère amélioration de l'état général avec un peu d'augmentation de l'appétit.

Urines (2 mai)	V.....	17.00
Chlorures.....		6.80
Urée.....		15.20
Acide urique.		0.18
Phosphates.....		1.05

OBSERVATION VII

(Observation personnelle recueillie dans le service
 du professeur JABOULAY.)

*Lyphadénome de l'aisselle. Récidive. Adénopathies cervicales
 et sus-claviculaires. Injection de sélénium colloïdal.*

B..... Lambert, 49 ans, né à Lyon, entre à la clinique le
 22 janvier 1912. Il a été opéré au mois d'août dernier pour un

lymphadénome de l'aisselle gauche et revient pour une grosse adénopathie cervicale.

Actuellement : On trouve une grosse généralisation englobant tout le plancher buccal, la loge amygdalienne avec de gros ganglions dans la région cervicale et dans le triangle sus-claviculaire du côté gauche. Le tout forme une énorme masse qui donne des symptômes fonctionnels très marqués. Grosse dyspnée très pénible. Dysphagie intense. Le malade ne peut avaler que difficilement les liquidés, pas du tout les solides. Douleurs spontanées dans la région du cou. Irradiations faciale et auriculaire abominables. Insomnie. Haleine fétide. Appétit nul. Etat général très précaire. Amaigrissement marqué.

Analyse d'urine	V.....	900
Urée.....		18.20
Chlorure de sodium.....		1.80
Acide urique.....		0.75
Phosphates.....		1.75

9 mai. — Première injection de sélénium intra-musculaire dans les muscles de la région fessière. Cette injection est absolument indolore, ne s'accompagne d'aucun frisson, ni réaction thermique. Par contre, elle a une action analgésique très nette : les douleurs s'atténuent pendant quelques heures et le malade peut dormir tranquillement la nuit suivante.

11 mai. — Le malade a réclamé instamment une nouvelle injection. Celle-ci est très bien supportée et ne donne ni frisson ni céphalée.

18 mai. — Les injections intra-veineuses continuent à n'être suivies d'aucun phénomène réactionnel. L'effet anesthésique et analgésique que nous avons constaté dès la première injection a persisté et si la dyspnée et la dysphagie sont tout aussi marquées, le malade insiste beaucoup sur la disparition des douleurs : ses nuits autrefois, sans sommeil, sont plus calmes ; il n'a plus ses irradiations auriculaires et faciales abominables. La salivation n'a pas varié.

24 mai. — Le malade meurt après avoir présenté pendant trois

ou quatre jours des phénomènes pulmonaires: dyspnée, râles diffus, expectoration, élévation de température.

Dans cette observation, nous avons surtout remarqué l'effet analgésique consécutif aux injections de sélénium. Chaque fois le malade, qui était en proie à des douleurs abominables avec des irradiations très marquées, a vu ses douleurs s'apaiser. Le sommeil était revenu. Et le malade réclamait de lui-même de nouvelles injections. Les effets sur la tumeur elle-même n'ont pas été appréciables, et sauf une diminution réelle de la dysphagie, la symptomatologie des compressions n'avait pas varié.

OBSERVATION VIII

(Personnelle, recueillie dans le service de M. le prof. VALLAS.)

Epithélioma bucco-pharyngé. Intervention. Récidive.

Injection intra-veineuse de sélénium colloïdal.

F. . . . Joseph, entré à l'hôpital pour une tumeur amygdalo-pharyngée.

Rien dans ses antécédents héréditaire ou personnel.

Il souffrait depuis environ deux mois: les premiers symptômes ont été des douleurs à la déglutition, sans caractère plus ou moins aigu suivant la nature des aliments; irradiations vers l'oreille apparues depuis. Gêne de la phonation. Douleurs nocturnes.

Actuellement. Homme vigoureux. Large ulcération bucco-pharyngée à droite, occupant les deux piliers du voile, la loge amygdalienne remontant sur les parties latérales du voile; atteignant en bas le bord externe de la base de la langue et le rebord alvéolaire droit. Bords saignant, bourgeonnant. Haleine fétide. Gros gangliops sous-maxillaires.

Intervention du 11 janvier. Pharyngectomie. Résection partielle du maxillaire, pilier du voile, une partie du voile. Ablation des gangliops. Le 10 avril 1912 le malade est vu, il présente une récidive assez volumineuse et les lésions sont les suivantes: grosse masse occupant toute l'épaisseur de la joue droite, fixée en

bas au maxillaire et atteignant le rebord alvéolaire, remontant en haut jusqu'à l'orbite ; atteignant en arrière la région carotidienne et englobant de gros paquets ganglionnaires à ce niveau. Dans la cavité buccale, envahissement de la partie droite du voile et de la voûte palatine. Gêne très marquée des mouvements du maxillaire. Salivation modérée. Haleine fétide. Douleurs violentes dans l'oreille et vers la région carotidienne irradiations temporales. Céphalée.

Dysphagie marquée et douleurs à la déglutition intenses.

Etat général très précaire. Cœur : quelques intermittences.

Urines : pas d'albumine.

Chlorures	2 gr. 95
Phosphates	0,80
Urée	5,89
Acide urique	traces.

18 avril. — Injection de sélénium *intra-musculaire* n'est suivie ni de réaction fébrile ni de réaction thermique, pas de douleur.

22 avril. — injection *intra-veineuse*, une heure après frisson qui dure environ une demi-heure, pas de céphalée.

28 avril. — Le malade a reçu quatre injections. Les réactions ont été peu marquées aux injections *intra-veineuses*. Nulles à l'injection *intra-musculaire*. Les douleurs otalgiques sont moins violentes. Le périmètre de la tumeur n'a pas varié. Le malade dit avaler mieux.

A noter : salivation assez marquée, peut-être plus abondante qu'avant le début du traitement.

25 mai. — Le malade a reçu un total de douze injections, il faut noter une légère amélioration des symptômes douloureux : l'otalgie, qui était violente au point d'empêcher le malade de dormir, s'est en partie atténuée. La dysphagie est moins marquée.

Du côté de la tumeur pas de changement de volume ; par contre, au niveau de la récurrence jugale, sensation fluctuante en deux ou trois points, sans modification de la peau. La ponction a été tentée au point pseudo-fluctuant. Elle n'a rien ramené.

Urines : pas d'albumine. Quantité 1.100

Chlorures.....	3,18
Phosphates.....	0,70
Urée.....	5,80
Ac. urique.....	traces.

Il semble donc qu'il faille surtout retenir dans l'observation, l'amélioration des symptômes douloureux ; les modifications dans l'élimination urinaire qui sont assez nettes. Au point de vue tumeur, nous n'avons pas remarqué de modification de volume, mais actuellement elle semble se ramollir et la sensation fluctuante était si nette qu'on a essayé une ponction.

OBSERVATION IX

(Due à l'obligeance de M. le professeur agrégé CADE.)

R.... Marie, 79 ans. Malade entrée au Perron avec un énorme cancroïde de la face, dont le début remonte à deux ans. Elle présente actuellement une tumeur ulcérée, saignante, s'étendant depuis les arcades orbitaires jusqu'à la bouche et intéressant les deux maxillaires supérieurs ainsi que les deux orbites. Hémorragies fréquentes. Douleurs assez violentes. On fait le 10 mai une injection de 5 cc. de sélénium colloïdal, la réaction est forte : frissons violents, élévation de température de 1°.

Le 13, nouvelle injection intra-veineuse, frisson violent.

Le 15, la troisième injection, à la dose de 0,05 cc. et intra-veineuse, s'accompagne d'une réaction marquée avec un peu de délire. Aussi deux nouvelles injections pratiquées sont réduites à 0,03 cc. Malgré cela la réaction est forte et prolongée.

Nous voyons donc chez cette malade, cachectique avancée avec un néoplasme très étendu, les réactions se montrer trop fortes pour permettre un usage prolongé et aux doses ordinaires du médicament.

OBSERVATION X

(Due à l'obligeance de M. le professeur COURMONT et recueillie
par M. FLORENCE, interne du service.)

*Ganglions néoplasiques cervicaux avec paralysie récurrentielle
droite. Néoplasme du corps thyroïde. Injections de sélénium
colloïdal. Résultats négatifs.*

Pa..... Claudine, 74 ans. Entrée pour des adénopathies
cervicales. Ne présente rien dans ses antécédents héréditaires.
Personnellement, ancienne rhumatisante. Athéromateuse avec
rétrécissement aortique constaté à un précédent séjour dans le
service, présente actuellement de grosses masses dans la région
cervicale droite, voix éteinte, dyspnée, paralysie récurrentielle
droite, pas de gêne de la déglutition. On sent nettement, surtout
à droite, dans la région cervicale, une masse fixe pendant les
mouvements de déglutition et qui n'est autre que le corps
thyroïde néoplasique.

28 mai. — On fait une première injection de 5 cc. de sélé-
nium colloïdal. Elle est suivie trois quarts d'heure après d'un fris-
son violent avec élévation de température de 1°.

4 juin. — Chaque injection donne à la malade les mêmes phé-
nomènes réactionnels. Les phénomènes de compression du côté
des organes environnants vont s'accusant de plus en plus.

6 juin. — On cesse les injections de sélénium, la malade très
cachectique supportant mal les réactions.

En somme, la lésion n'a fait que progresser depuis le début du
traitement sans qu'on ait remarqué aucune modification favorable
ni sur les symptômes ni sur la tumeur.

CHAPITRE III

Posologie de l'érythrosélénium colloïdal.

Résultats cliniques.

Nous nous sommes adressés, pour introduire le médicament, soit à la voie veineuse, soit aux injections intra-musculaires.

Les injections intra-musculaires faites dans la région fessière nous ont paru fréquemment indolores. La plupart du temps les malades n'ont accusé aucun trouble local ; le médicament résorbé rapidement ne laissait ni modification des tissus superficiels, ni noyau dans la profondeur. Dans un seul cas nous avons pu observer une légère réaction douloureuse locale.

Les injections intra-veineuses furent de même toujours faciles, ne s'accompagnant d'aucune douleur ; dans une seule de nos observations (obs. VI), nous vîmes chez un de nos malades quelques gouttes de sélénium ayant coulé dans le tissu sous-cutané au cours de l'injection intra-veineuse, quelques phénomènes inflammatoires se produire et durer vingt-quatre heures.

Par contre, la réaction générale fut fréquente. Thiroloix avait signalé des phénomènes thermiques intenses

et le frisson durant plusieurs heures. Nous avons eu, dans quelques cas, des réactions fortes (ob. III, IX, X), mais jamais aussi marquées que l'avait signalé cet auteur.

Généralement, trois quarts d'heure à une heure après l'injection un frissonnement bien supporté par le malade fait son apparition, il dure une demi-heure environ, et la température prise à ce moment accuse d'une façon constante une élévation de un à deux degrés.

La réaction thermique disparaît rapidement : quelques heures après le frisson, le thermomètre revient à la normale et aucun phénomène ne persiste.

Le tout est d'ailleurs bien supporté par le malade.

Les injections intra-veineuses ont été le plus souvent suivies de ces réactions, mais nous devons noter qu'elles ont manqué quelquefois chez certains de nos malades (obs. VII, VIII). Chez les autres, le maximum des réactions s'est montré après la première injection pour diminuer aux injections suivantes, parfois disparaître (ce fait est très net dans l'observation n° IV, recueillie dans le service de M. le Prof. Teissier). Il semble qu'on ait à faire à une sorte d'accoutumance au médicament.

Les injections intra-musculaires donnèrent des réactions beaucoup moins accusées, plus tardives (obs. III), survenant seulement deux ou trois heures après. Gascuel ne l'a pas eu dans le cas qu'il a publié et nous-même, avec cinq centimètres cubes, nous l'avons vu manquer souvent (obs. VII, VIII).

La plupart de nos malades ont supporté le traitement sans aucun accident, ni céphalée, ni lourdeur de tête.

Aucune modification dans la sphère vasculaire ne s'est montrée. Pas de trouble du côté des urines.

Deux de nos malades ont donné quelques signes d'intolérance. Dans l'observation n° IX, nous avons affaire à une cachectique avancée, avec un néoplasme de la face énorme et des troubles pulmonaires, qui, à chaque injection, a présenté, outre le frisson et l'élévation thermique classique, une agitation marquée. Le malade de l'observation n° V a eu de même, après sa première et sa deuxième injection, un peu de délire.

Il semble donc que, dans certains cas, on se trouve en présence de malades cachectiques trop avancés chez qui le médicament déterminant des réactions normales présente certains inconvénients résultant surtout de cet état de faiblesse.

Malgré cela, et la réaction fébrile ainsi que le frisson, nous pouvons dire que le médicament n'offre à peu près aucune contre-indication, qu'il est en général bien supporté, et qu'il n'est pas toxique.

Les injections que nous avons pratiquées ont toujours été de cinq centimètres cubes de la solution titrant 0,20 centigrammes de sélénium par litre. Nous les avons pratiquées le plus souvent tous les trois jours, certains de nos malades ont reçu dix à quinze injections en une seule série (obs. III et VIII).

Il semble bien, d'après notre observation, que l'on puisse injecter deux fois par semaine, à la dose de cinq centimètres cubes, le médicament, et prolonger longtemps cette thérapeutique sans voir se manifester des signes d'intoxication.

*
* *

Les effets du sélénium colloïdal électrique ont été suivis pendant trois mois sur plusieurs de nos malades. Nous avons agi la plupart du temps, ainsi que le montre nos observations, sur des tumeurs inopérables, pour lesquelles la chirurgie n'offrait plus, depuis longtemps, aucune ressource. La plupart de nos malades étaient des cachectiques avancés que tourmentaient des symptômes douloureux; beaucoup étaient voués à la morphine. Nous nous sommes attaché à étudier les modifications apportées par le sélénium colloïdal sur l'ensemble symptomatique.

L'analyse de nos observations nous a montré, dans certains cas, une amélioration des phénomènes les plus pénibles. Les douleurs lombaires ont disparu dans un cas de cancer de l'utérus; les irradiations abominables observées dans les grosses adénopathies des cancers du pharynx ont subi une atténuation notable. Cet effet sédatif n'a pas été toujours purement subjectif : il a plusieurs fois été nettement accusé par le malade; celui observé dans le service de M. le Prof. Jaboulay insistait bien sur la disparition de ces douleurs et réclamait chaque jour de nouvelles injections.

Comme corollaire de cet effet sédatif, nous avons noté le retour du sommeil. Dans l'observation n° VII nous pouvons voir notre néoplasique s'endormir quelques heures après chaque injection; de même dans l'observation VIII, nous avons vu les nuits devenir plus calmes.

Cette sensation de bien-être qui suit la réaction thermique se montre dans presque tous les néoplasmes.

douloureux que nous avons observés. Thiroloix l'avait noté : nous-même le retrouvons dans l'observation d'un cancer de l'utérus, dans deux cas de cancer du pharynx.

Les modifications de l'état général se sont montrées dans certains cas favorables. La malade atteinte de cancer de l'utérus, que nous avons suivie dans le service de M. le professeur agrégé Cade, et, à laquelle nous faisons déjà allusion plus haut, était à son entrée atteinte d'œdème des membres inférieurs, anémiée, très cachectique. Nous avons vu peu à peu les forces reparaitre, l'appétit augmenter et l'amélioration se traduire par une augmentation de poids de 3 kilos en l'espace de douze jours. Actuellement la malade est en bon état, se sent plus forte et mange de bon appétit.

Un néoplasme de l'estomac (ob. IV) a vu de même l'appétit augmenter, l'état général se relever dans une certaine mesure.

Les modifications dans l'élimination urinaire ont été variables. G. Debierre et Duhamel avaient établi expérimentalement chez le lapin l'augmentation de l'urée, des chlorures et des phosphates, sans modification quantitative. Nous-même n'avons pas vu les urines augmenter de volume, leur coloration n'a pas varié. Mais l'augmentation des excreta n'a pas été constante. Si chez certains malades nous avons observé une légère augmentation de l'élimination de l'urée et des chlorures, chez d'autres au contraire cette augmentation a été nulle, et nous l'avons vu diminuer même, chez certains.

Quant aux tumeurs elles-mêmes, nos observations sont trop récentes pour que nous puissions fournir des indications définitives à ce sujet.

Thirolaix avait vu nettement une amélioration, des adénopathies se rétracter puis se ramollir. Il a pu pratiquer une ponction et retirer 0,20 cc. d'un liquide visqueux inodore, rosé sur lequel il a établi les réactions du sélénium. Puis il a vu les ganglions diminuer fortement de volume.

Gascuel signale de même une grosse diminution des adénopathies secondaires à un cancer du rectum.

Nous avons observé et traité pendant deux mois des cas semblables à ceux qu'avaient signalés ces auteurs et nos résultats ont été les suivants :

Un néoplasme du pharynx, un autre du corps thyroïde avec tumeur ganglionnaire du cou (obs. VII et X) n'ont pas été modifiés dans leur volume ou dans leur consistance.

Un néoplasme du pharynx avec grosse récidive au niveau de la joue et adénopathies considérables s'est ramolli dans une certaine mesure. Les ganglions ont donné une sensation nettement fluctuante, mais la ponction n'a rien ramené (obs. VIII).

Nous avons observé aussi dans une certaine mesure de l'assèchement de la tumeur dans un cas de cancer du col utérin ; les pertes ont diminué dès la 4^e et 5^e injection, pour disparaître presque complètement après la dixième. L'action sur les hémorragies occultes du tube digestif ne nous a pas paru très nette et dans les deux cas de néoplasme gastrique observés, elles n'ont pas été influencées.

Il semble donc d'après l'analyse de nos observations que l'érythrosélénium colloïdal électrique est inoffensif aux doses et dans les conditions que nous avons précisées. Son emploi peut être tenté chez les malades atteints de néoplasmes ou de récidives néoplasiques inopérables. Le médicament amène une sédation des phénomènes douloureux et une amélioration de l'état général.

Quant aux modifications plus profondes, nos observations n'ont pas été assez longuement suivies pour nous permettre de porter un jugement définitif à ce sujet. Il est possible que des recherches plus longuement poursuivies montrent dans certains cas une action plus directe sur la tumeur, mais nos constatations personnelles nous permettent d'être très prudent et très réservé à cet égard.

CONCLUSIONS

I. — L'électrosélénium colloïdal électrique est inoffensif, aux doses, et dans les conditions que nous allons préciser.

II. — Il peut être utilisé à la dose de cinq centimètres cubes (solution dosant 0,25 centigrammes par litre) tous les deux ou trois jours, et son emploi peut être continué longtemps.

III. — L'injection peut être intra-musculaire ou intra-veineuse.

L'injection intra-musculaire provoque parfois une légère réaction douloureuse.

L'injection intra-veineuse doit être préférée.

IV. — L'injection elle-même s'accompagne, au bout d'une heure environ, d'un frisson plus ou moins marqué avec élévation thermique temporaire de un degré environ.

Cette réaction thermique va souvent en s'atténuant avec la répétition des injections.

Elle ne s'accompagne d'aucun trouble viscéral.

V. — Il n'existe aucune contre-indication à l'emploi du médicament. Cependant, chez certains sujets très

profondément cachectisés, les réactions se montrent trop fortes, même avec des doses minimales, et obligent à suspendre le traitement. Il sera donc plus prudent chez les néoplasiques avancés de commencer le traitement par une dose de deux à trois centimètres cubes seulement.

VI. — Les effets sédatifs sur les phénomènes douloureux ont été assez nets dans quelques-uns de nos cas. L'augmentation de l'appétit et du poids, une amélioration de l'état général ont pu être notées.

VII. — Les éliminations urinaires sont rarement modifiées. On observe dans quelques rares cas une légère augmentation dans l'élimination de l'urée, de l'acide urique, de l'acide phosphorique, des chlorures; parfois aussi de la diminution.

VIII. — Nous avons pu observer, dans un cas, un assèchement relatif d'un cancer du col utérin et, dans un autre, du ramollissement de ganglions néoplasiques secondaires. Dans d'autres faits, les modifications sur la tumeur elle-même ont été nulles après deux mois d'observation.

IX. — L'électrosélénium constitue un palliatif dont l'emploi est justifié chez les néoplasiques qui échappent au ressort chirurgical; il peut constituer un médicament susceptible de modifier les phénomènes douloureux, parfois aussi les écoulements, les exsudations et de procurer aux malades une sensation de bien-être avec relèvement de l'état général.

Mais les résultats sont inconstants et parfois nuls.

Quant aux modifications plus profondes, nos observations n'ont pu être suivies assez longtemps pour que nous puissions rapporter des résultats définitifs à ce point de vue.

En résumé, il y a là, d'après notre propre et trop courte expérience, un agent médicamenteux dont on peut tenter l'emploi chez les malades porteurs de cancers ou de récidives de cancers inopérables.

Il est possible que des recherches poursuivies plus longtemps montrent dans certains cas une action plus directe et plus nette sur le processus néoplasique : certaines constatations faites dans quelques rares observations autoriseraient, à la rigueur, semblable supposition ; mais nous croyons qu'il convient, à ce point de vue, de rester très modeste et très réservé.

Vu :

Le Président de la Thèse,
TEISSIER.

Vu :

Le Doyen,

L. HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 15 juin 1912.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université
P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- BOSSAU et MARCOLET. — Des métaux colloïdaux. Etude sur leur action et leur effet sur le pouvoir phagocytaire. *Gazette des hôpitaux*, 10 septembre 1908.
- BOUSQUET et ROGER H. — Etude physico-chimique et biologique des métaux colloïdaux. *Revue de médecine*, n° 12, 1908, n° 2, 1909.
- BILLON. — Une nouvelle méthode de traitement du cancer. *Monde Médical*, 25 janvier 1912.
- BARCAT J. — Précis de radiumthérapie. Maloine, 1912.
- CZERNY. — Tumeur malique et 606. *Münchener medizin. Wochenschrift*, 5 décembre 1912.
- CONTAMIN. — Le cancer expérimental. Thèse de Lyon, 1910.
- DOYEN. — Etiologie et traitement du cancer. Paris, 1904.
- DUHAMEL B.-G. — Toxicité du sélénium électrique. *Société de biologie*. Séance du 20 avril 1912.
- DUHAMEL et G. DEBIERRE. — Action du sélénium colloïdal électrique sur l'excrétion urinaire. *Société de biologie*, 27 avril 1912.
- GASCUEL. — Sélénium colloïdal dans un cas de cancer du rectum. *Société médicale des hôpitaux de Paris*. Séance du 1^{er} mars 1912.
- GAUBE DU GERS. — De la décancérisation. Paris, 1912.
- GOUGET. — Travaux de Wassermann sur le sélénium dans le traitement du cancer des souris. *Presse médicale*, 20 janvier 1912.
- HORAND. — Essais de traitement du cancer par les injections de trypanroth. *Soc. méd.*, 10 juillet 1905.
- Traitement des cancers ulcérés inopérables par l'alcool amylique. *Journal des Praticiens*, 7 mai 1910.
- JABOULAY. — Albuminoïdes et hydrocarbures dans le cancer épithélial. *Lyon médical*, 1903.
- Quinine et glycogène. *Lyon médical*, 1903.

- LEDOUX et LEBARD R. — Injection de sulfate de radium insoluble dans les cancers douloureux inopérables. *Association pour l'étude du cancer*, 20 février 1912.
- LAPICQUE et CHABRIER. — *Société chimique de Paris*, 3.246, 1890.
- MALAQUIN. — Des métaux colloïdaux. Thèse de Paris, 1908.
- REBIÈRE J. — Sur un procédé de dosage volumétrique du sélénium colloïdal. *Société de biologie*. Séance du 29 mars.
- RIQUOIR. — Le transport colloïdal des médicaments. *Monde médical*, 5 avril 1912.
- THIROLOIX. — Sélénium colloïdal sur les adénopathies épithéliomateuses secondaires. *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 16 février 1912.
- VICTOR Henri (M. et M^{me}). — Action du sélénium colloïdal. *Société de biologie*. Séance du 24 février 1912.
- A.-V. WASSERMANN, F. KEYSER et M. WASSERMANN. — *Deutsche med. Woch.*, n° 51, 21 décembre 1911. Traduction de A. Philibert. *Progrès médical*, n° 3, 1912.
- A.-V. WASSERMANN et V. HAUSEMANN. — *Berl. Kl. Woch.*, 1^{er} janvier 1912.
- WALKER (Charles-E.). — Sélénium dans le traitement du cancer. *The Lancet*, 18 mai 1912.
-

